

(19)世界知的所有権機関
国際事務局

557611

(43)国際公開日
2004年12月29日 (29.12.2004)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/112837 A1

(51)国際特許分類: A61K 47/10, 45/00, 47/14, 31/05, 31/192, 31/196, 31/235, 31/381, 31/40, 31/403, 31/416, 31/423, 31/53, 31/5415, A61P 17/00, 29/00

(21)国際出願番号: PCT/JP2004/007403

(22)国際出願日: 2004年5月24日 (24.05.2004)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2003-146646 2003年5月23日 (23.05.2003) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) (JP/JP); 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408 Saga (JP).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 池末厚俊 (IKE-SUE, Atsutoshi) (JP/JP); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 吉武和久 (YOSHITAKE, Kazuhisa) (JP/JP); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 新健治 (ATARASHI, Kenji) (JP/JP); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 池末公一 (IKE-SUE, Koichi) (JP/JP); 〒3050856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 境美智頼 (SAKAI, Michinori) (JP/JP); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). レディアマレンダー (REDDY, Amarendra) (US/US); 92008 カリフォルニア州カールスバッドローカーアヴェニュー東2732 久光製薬株式会社 カリフォルニア研究所内 California (US).

本木 喜輝 (MOTOKI, Yoshiteru) (JP/US); 92008 カリフォルニア州カールスバッドローカーアヴェニュー ウエスト2732 久光製薬株式会社 カリフォルニア研究所内 California (US). ヴェーラーバーナーダンジエ (VEERAPANENI, Dange) (US/US); 92008 カリフォルニア州カールスバッドローカーアヴェニュー ウエスト2732 久光製薬株式会社 カリフォルニア研究所内 California (US).

(74)代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号 銀座ファーストビル 劍橋国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: PREPARATION FOR EXTERNAL PERCUTANEOUS ADMINISTRATION CONTAINING NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG AND INTERLEUKIN-1 α PRODUCTION INHIBITOR(54)発明の名称: 非ステロイド系消炎鎮痛剤含有外用経皮製剤およびインターロイキン-1 α 生成抑制剤(57)Abstract: A preparation for external percutaneous administration which comprises a non-steroidal anti-inflammatory drug, an alkyl gallate, and a phenolic radial scavenger having a branched lower alkyl group. Also provided is an interleukin-1 α production inhibitor which comprises a phenolic radial scavenger having a branched lower alkyl group and/or an alkyl gallate.(57)要約: 非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを含有する外用経皮製剤。分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー、および/または没食子酸アルキルエステルからなるインターロイキン-1 α 生成抑制剤。

明細書

非ステロイド系消炎鎮痛剤含有外用経皮製剤およびインターロイキン-1 α 生成抑制剤

技術分野

【0001】 本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤含有外用経皮製剤およびインターロイキン-1 α (IL-1 α) 生成抑制剤に関する。

背景技術

【0002】 ケトプロフェン等の非ステロイド系消炎鎮痛剤は、優れた抗炎症作用および鎮痛作用を有するため、貼付剤(湿布剤、プラスター剤等)、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、リニメント剤のような各種形態の外用経皮製剤に薬効成分として配合されている。

【0003】 一方、ケトプロフェン等の非ステロイド系消炎鎮痛剤は、光に対して比較的不安定であることが知られている。特開昭60-155111号公報においては、ケトプロフェンを含有する外用経皮製剤にp-アミノ安息香酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物等の紫外線吸収剤を配合すると、ケトプロフェンが安定化することが開示されている。また、上記紫外線吸収剤に加えて、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン没食子酸エステル、1-オキソ-3-メチル-4-イソプロピルベンゼン等の抗酸化剤を配合することが、ケトプロフェンの安定化に有効であることも記載されている。

発明の開示

【0004】 しかしながら、上記特開昭60-155111号公報に記載のよう外用経皮製剤であっても、頻度は極稀ではあるが、光線過敏症を発現する可能性があった。そこで、光線過敏症をより確実に防止しつつ消炎鎮痛作用を發揮

することができる外用経皮製剤の開発が望まれていた。

【0005】 本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、光線過敏症を発現する可能性のある薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、光線過敏症をより確実に防止することを目的とする。

【0006】 本発明者らは、上記目的を達成すべく銳意検討を行った結果、光線過敏症を発現する可能性のある薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを組み合わせて配合すると、それらの相乗的な作用によって光線過敏症が顕著に抑制されることを見出した。また、本発明者らは、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー、および没食子酸アルキルエステルが $I_{L-1\alpha}$ の生成を抑制する作用を有することも見出した。

【0007】 すなわち、本発明はまず、非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを含有する外用経皮製剤を提供する。

【0008】 薬剤性光線過敏症は一般に、アレルギー性のものと、光毒性によるもの（薬物の光分解の過程で生じるフリーラジカルや過酸化物によるもの）と分けられる。本発明者らは、ケトプロフェンを含有する製剤による光線過敏症の原因について研究を行った結果、非ステロイド系消炎鎮痛剤が光照射により分解して生じるフリーラジカルが光線過敏症の原因となる可能性が高く、前記特開昭60-155111号公報に記載のような従来の外用経皮製剤では、若干の非ステロイド系消炎鎮痛剤の光分解によって生じたフリーラジカルに起因する光線過敏症が十分に抑制されないことを見出した。そして、本発明者らは、このようなフリーラジカルに起因する光線過敏症を十分に抑制すべく銳意研究を重ねた結果、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、没食子酸アル

キルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを組み合わせて配合すると、光毒性低減作用が相乗的に増強され、光線過敏症が顕著に抑制されることを見出すに至った。なお、フェノール性ラジカルスカベンジャーであっても、分岐鎖状低級アルキル基を有しないノニル酸ワニルアミドを用いた場合には、そのような相乗効果が見られない。そこで、本発明者らは、没食子酸アルキルエステルのフェニル基の π 電子と、フェノール性ラジカルスカベンジャーの分岐鎖状低級アルキル基との間の分子間 CH/π 相互作用により、光毒性低減作用が増強されると推察している。また、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー同士 (BHA と BHT) を組み合わせて配合しても、そのような相乗効果が見られないことから、分岐鎖状低級アルキル基による立体障害が分子間 CH/π 相互作用に影響すると考えられる。

【0009】 このように、本発明の外用経皮製剤における光毒性低減作用は、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを組み合わせた場合に特異的に現れる相乗的な作用であり、この作用は皮膚でより効果的に発揮される。したがって、これらの成分と非ステロイド系消炎鎮痛剤とを含有する外用経皮製剤は、光線過敏症をより確実に防止しつつ消炎鎮痛作用を発揮することができるものであり、安全性が極めて高い医薬品としての応用が期待される。

【0010】 本発明はまた、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー、および／または没食子酸アルキルエステルからなる IL-1 α 生成抑制剤を提供する。このような IL-1 α 生成抑制剤は、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤の成分としても用いることができる。したがって、本発明はさらに、そのような IL-1 α 生成抑制剤と非ステロイド系消炎鎮痛剤とを含有する外用経皮製剤を提供する。

【0011】 IL-1 α は、種々の細胞 (マクロファージ、血管内皮細胞、ケ

ラチノサイト細胞等)で産生されるサイトカインであり、炎症反応を引き起こす作用を有することが知られている。したがって、本発明のIL-1 α 生成抑制剤は、生体内で炎症反応を抑制する作用を示すと考えられる。そして、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤の成分として用いられる場合には、皮膚のケラチノサイト細胞におけるIL-1 α 生成抑制作用と、前述の光毒性低減作用とを介して、非ステロイド系消炎鎮痛剤による光線過敏症(皮膚炎)を抑制することになると考えられる。

図面の簡単な説明

図1は、没食子酸プロピルの濃度とIL-1 α の濃度との関係を示すグラフである。

図2は、BHTの濃度とIL-1 α の濃度との関係を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

【0012】 以下、本発明の外用経皮製剤およびIL-1 α 生成抑制剤の好適な実施形態について詳細に説明する。なお、本明細書において、「分岐鎖状低級アルキル基」とは分岐鎖を有する炭素数3~6のアルキル基を意味し、「低級アルコール」とは炭素数1~5のアルコールを意味する。

【0013】 まず、非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを含有する外用経皮製剤の実施形態について説明する。

【0014】 本発明の外用経皮製剤に用いられる没食子酸アルキルエステルとしては、没食子酸と低級アルコールとのエステル(没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸ブチル等)が挙げられ、中でも没食子酸プロピルが好ましい。このような没食子酸アルキルエステルは、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0015】 本発明の外用経皮製剤における上記没食子酸アルキルエステルの配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として0.001~0.2重量%

であることが好ましい。没食子酸アルキルエステルの配合量が前記下限未満では、光毒性低減作用が十分に発揮されなくなる傾向があり、他方、前記上限を超えると、没食子酸アルキルエステルによる感作が起こる可能性が高くなる。

【0016】 本発明の外用経皮製剤に用いられるラジカルスカベンジャーとしては、分岐鎖状低級アルキル基 (tert-ブチル基、イソプロピル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、イソヘキシル基等) を有するフェノール誘導体であるラジカルスカベンジャー (遊離基捕獲剤) が挙げられ、中でもtert-ブチルヒドロキシアニソール (2-tert-ブチル-4-オキシアニソール、BHA)、ジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン (2, 6-ジ-tert-ブチル-4-クレゾール、BHT)、チモール (6-イソプロピル-4-クレゾール) が好ましい。このようなラジカルスカベンジャーは、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0017】 本発明の外用経皮製剤における上記フェノール性ラジカルスカベンジャーの配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として0.01～10重量%であることが好ましい。フェノール性ラジカルスカベンジャーの配合量が前記下限未満では、光毒性低減作用が十分に発揮されなくなる傾向があり、他方、前記上限を超えると、フェノール性ラジカルスカベンジャーの作用により皮膚炎や過敏症が引き起こされる可能性が高くなる。

【0018】 本発明は、前述の通り、薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、光線過敏症をより確実に防止することを目的とするものである。このような非ステロイド系消炎鎮痛剤としては、光線過敏症を発現する可能性があるものであれば特に制限されず、例えば、ケトプロフェン、チアプロフェン、スプロフェン、トルメチン、ロキソプロフェン、ザルトプロフェン、カルプロフェン、ベノキサプロフェン、プラノプロフェン、フルルビプロフェン、フェルビナク、インドメタシン、メフェナム酸、ナブメトン、ピロキシカム、アンピロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、モフェゾラク、

ベンジダミン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジフルニサール、アザプロバゾン、塩酸チアラミド、サリチル酸、サリチル酸メチル、エトドラク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブおよびパレコキシブが挙げられる。中でも構造中にベンゾフェノン骨格またはベンゾフェノン類似骨格を有するケトプロフェン、チアプロフェン、スプロフェン、トルメチൻは、光線過敏症を発現する可能性が比較的高いので、本発明の外用経皮製剤に含有される非ステロイド系消炎鎮痛剤として好適であり、ベンゾフェノン骨格を有するケトプロフェンはさらに好適である。このような非ステロイド系消炎鎮痛剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0019】 本発明の外用経皮製剤における上記非ステロイド系消炎鎮痛剤の配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として0.1～10重量%であることが好ましい。非ステロイド系消炎鎮痛剤の配合量が前記下限未満では、消炎鎮痛作用が十分に発揮されなくなる傾向があり、他方、前記上限を超えると、非ステロイド系消炎鎮痛剤の副作用（光線過敏症に限らない）の生じる可能性が高くなる。

【0020】 本発明の外用経皮製剤においては、上記必須成分（上記非ステロイド系消炎鎮痛剤、上記没食子酸アルキルエステルおよび上記フェノール性ラジカルスカベンジャー）に加えて、その製剤の剤形に応じた基剤が含有されていることが好ましい。本発明の外用経皮製剤の剤形としては、貼付剤（湿布剤、プラスター剤等）、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、リニメント剤等が挙げられる。以下、剤形ごとに、本発明の外用経皮製剤の好適な実施形態について説明する。

【0021】 まず、湿布剤について説明する。本発明の湿布剤に用いられる湿布基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このような湿布基剤に含有される成分としては、例えば、増粘剤（合成水溶性高分子（ポリアクリル酸ソーダ、ポリアクリル酸、ポバール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルメタクリレート等）、天然物（アラビア

ガム、デンプン、ゼラチン等)、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、湿润剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、チタン、ベントナイト、エポキシ樹脂類、有機酸(クエン酸、酒石酸、マレイン酸、無水マレイン酸、コハク酸等)、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等)、水、溶解補助剤(炭酸プロピレン、クロタミトン、ジイソプロピルアジペート等)、粘着付与剤(ロジン、エステルガム、ポリプロテン、ポリアクリル酸エステル等)、かぶれ防止剤(塩酸ジフェニヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、グリチルリチン酸、デキサメタゾン、ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニド等)、その他の添加物(サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシエキス、ハッカ油、エイゾン[®]等)が挙げられる。これらの中から選択される諸成分を混合してなる湿布基剤に前記必須成分を配合することにより、本発明の湿布剤を得ることができる。

【0022】 次に、湿布剤の好適な一製造例(処方例)を示す。まず、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤0.1～10重量部、前記没食子酸アルキルエステル0.001～0.2重量部および前記フェノール性ラジカルスカベンジャー0.01～10重量部を溶解補助剤0.5～8重量部に混合して混合物Aを得る。一方、増粘剤5～20重量部(好ましくは10～15重量部)を湿润剤5～40重量部および水10～80重量部に混合し、さらに充填剤20重量部以下を加えて練合物Bを得る。そして、混合物Aを練合物Bに混合し、得られた練合物を支持体上に展延塗布した後、その上に剥離被覆物を貼付することにより、本発明の湿布剤が得られる。なお、支持体としては、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。このような支持体としては、例えば、布、不織布、ポリウレタン、ポリエチル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチ

レンテレフタレート、アルミニウムシート、またはこれらの複合素材からなるものが挙げられる。また、剥離被覆物としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニール、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、シリコン加工紙からなるものが挙げられる。

5 【0023】 次に、プラスター剤について説明する。本発明のプラスター剤に用いられるプラスター基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなプラスター基剤に含有される成分としては、例えば、高分子基剤（ビニルモノマー（メタアクリル酸エステル類、アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル等）との共重合物であるアクリル系組成物、シリコーン樹脂、ポリイソブレンゴム、ポリイソブチレンゴム、天然ゴム、アクリルゴム、ステレン-*p*タジエン-*s*チレンブロック共重合体、ステレン-イソブレン-*s*チレンブロック共重合体等）、油脂または高級脂肪酸（アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、バージン油、ラッカセイ油、オレイン油、流動パラフィン、ポリブテン等）、粘着付与剤（ロジン、ロジン変性マレイン酸、水添ロジンエステル等）、脂肪酸金属塩（ウンデシレン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸ナトリウム、ラウリン酸亜鉛）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、d-1-カンフル、1-メントール、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシチンキ、ハッカ油、クロタミトン、ペペーミントオイル、エイゾン[®]等）が挙げられる。これらの中から選択される諸成分を混合してなるプラスター基剤に前記必須成分を配合することにより、本発明のプラスター剤を得ることができる。

20 【0024】 次に、プラスター剤の好適な一製造例（処方例）を示す。ホットメルト法で製造する場合には、まず、ニーダー、ミキサー等の混合機を用いて、25 120～160℃で、前記高分子基剤5～40重量部、前記油脂または高級脂肪

酸 20～70 重量部、前記粘着付与剤 10～40 重量部および前記脂肪酸金属塩
0.1～10 重量部を混合する。次いで、これに前記非ステロイド系消炎鎮痛剤
0.1～10 重量部、前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部
および前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～10 重量部を混合す
る。そして、得られた混合物を支持体上に展延塗布した後、その上に剥離被覆物
を貼付するか、あるいはその混合物を離型処理の施された紙、フィルム等の上に
展延塗布した後、支持体を覆って圧着転写させることにより、本発明のプラスター
一剤が得られる。溶剤法で製造する場合には、まず、防爆対応のミキサー等の混
合機を用いて、前記成分をトルエン、ヘキサン、塩化メチレン等の溶媒に溶解さ
せる。そして、得られた溶液を離型処理の施された紙、フィルム等の上に展延塗
布し、乾燥機で溶媒を留去させた後、支持体を覆って圧着転写させることにより、
本発明のプラスター剤が得られる。また、前記溶液を支持体上に展延塗布し、溶
媒を留去させた後、その上に剥離被覆物を貼付することによっても、本発明のプ
ラスター剤が得られる。なお、支持体としては、伸縮性または非伸縮性の支持体
を用いることができる。このような支持体としては、例えば、布、不織布、ポリ
ウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、
ポリエチレンテレフタート、アルミニウムシート、またはこれらの複合素材か
らなるものが挙げられる。また、剥離被覆物としては、例えば、ポリエチレン、
ポリプロピレン、ポリ塩化ビニール、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、シリ
20 コン加工紙からなるものが挙げられる。

【0025】 次に、軟膏剤について説明する。本発明の軟膏剤に用いられる軟
膏基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このよ
うな軟膏基剤に含有される成分としては、例えば、高級脂肪酸またはそれらのエ
ステル類（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン
酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバ
25 シン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、ロウ類（鯨

5 ロウ、ミツロウ、セレシン等)、界面活性剤 (ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール (セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコーン油 (ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、グリコールメチルポリシロキサン、シリコーングリコールポリマー等)、炭化水素類 (親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、
10 流動パラフィン等)、水、吸収促進剤 (炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート、クロタミン、エイゾン[®]等)、保湿剤 (グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等)、かぶれ防止剤、その他の添加物 (サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カシフル、ハッカ油等) が挙げられる。これらの中から選択される諸成分を混合してなる軟膏基剤に前記必須成分を配合することにより、本発明の軟膏剤を得ることができる。

15 【0026】 次に、軟膏剤の好適な一製造例 (処方例) を示す。まず、室温下または加温下で、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～1.0 重量部、前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部および前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～1.0 重量部を高級脂肪酸エステル 5～15 重量部および界面活性剤 1～1.0 重量部に混合する。次いで、これにロウ類 4～1.0 重量部および炭化水素 50～90 重量部を加えて加温し、50～100℃に保つ。そして、全成分が溶解して透明な溶液となった後、ホモミキサーで混和し、得られた混和物を攪拌しながら室温まで下げるにより、本発明の軟膏剤が得られる。
20

25 【0027】 次に、ゲル剤について説明する。本発明のゲル剤に用いられるゲル基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなゲル基剤に含有される成分としては、例えば、低級アルコール (エタノール、イソプロピルアルコール等)、水、ゲル化剤 (カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコ

5 一ルエステル等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロピルアルコールアミン、水酸化ナトリウム等)、界面活性剤(セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、
10 ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等)、吸収促進剤(炭酸プロピレン、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン[®]、プロピレングリコール等)、かぶれ防止剤、その他の添加物(サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハッカ油等)が挙げられる。これらの中から選択される諸成分を混合してなるゲル基剤に前記必須成分を配合することにより、本発明のゲル剤を得ることができる。

15 【0028】 次に、ゲル剤の好適な一製造例(処方例)を示す。まず、ゲル化剤0.5～5重量部を水5～5重量部以下に加えて膨潤させることにより、膨潤物Aを得る。一方、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤0.1～1.0重量部、前記没食子酸アルキルエステル0.001～0.2重量部および前記フェノール性ラジカルスカベンジャー0.01～1.0重量部を溶解剤0.1～1.0重量部に混合し、さらにこれをグリコール類4.0重量部以下と低級アルコール6.0重量部以下の混合物に溶解して溶解物Bを得る。そして、溶解物Bを膨潤物Aに加え、さらに中和剤を加えてpHが4～7になるように調整することにより、本発明のゲル剤
20 が得られる。

25 【0029】 次に、クリーム剤について説明する。本発明のクリーム剤に用いられるクリーム基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなクリーム基剤に含有される成分としては、例えば、高級脂肪酸エステル類(ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等)、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、炭水化物(流动パラフィン、スクワラン等)、

多価アルコール（プロピレン glycole、1, 3-ブチレン glycole 等）、高級アルコール（2-ヘキシルデcanoール、セタノール、2-オクチルドデcanoール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリエチレン glycole 脂肪酸エステル等）、防腐剤（パラオキシ安息香酸エステル等）、吸収促進剤（炭酸プロピレン、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン[®]等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハッカ油等）が挙げられる。これらの中から選択される諸成分を混合してなるクリーム基剤に前記必須成分を配合することにより、本発明のクリーム剤を得ることができる。また、上記クリーム剤にゲル化剤（カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等）を加え、さらに中和剤（ジイソプロピルアルコールアミン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム等）を加えて pH が 4～8（好ましくは 5～6.5）になるように調整することにより、本発明のゲル状クリーム剤（クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有する剤形）を得ることができる。

【0030】次に、ゲル状クリーム剤の好適な一製造例（処方例）を示す。まず、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～1.0 重量部、前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部および前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～1.0 重量部を高級脂肪酸エステル 2.5 重量部以下と低級アルコール 4.0 重量部以下の混合物に溶解し、さらに防腐剤 0.5 重量部以下および乳化剤 5 重量部以下を加えて混合物 A を得る。一方、濃度が 0.5～5 重量%となるようにゲル化剤を水に加えて膨潤させることにより、膨潤物 B を得る。そして、膨潤物 B を混合物 A に加え、ホモミキサーで均一に乳化させた後、得られた乳化物に中和剤を加えて pH が 4～8 になるように調整することにより、本発明のゲル状クリーム剤が得られる。

【0031】 次に、リニメント剤について説明する。本発明のリニメント剤に用いられるリニメント基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなリニメント基剤としては、例えば、アルコール類（一価アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール等）、多価アルコール（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等）等）10～70重量部、水55重量部以下、脂肪酸エステル（アジピン酸、セバチン酸、ミリスチン酸等のエステル）60重量部以下および界面活性剤（ボリオキシエチレンアルキルエーテル）10重量部以下を混合してなるものが挙げられる。このようなリニメント基剤に前記非ステロイド系消炎鎮痛剤0.1～10重量部、前記没食子酸アルキルエステル0.001～0.2重量部および前記フェノール性ラジカルスカベンジャー0.01～10重量部を配合することにより、本発明のリニメント剤を得ることができる。なお、本発明のリニメント剤においては、必要に応じて、例えば、中和剤（pH調整用）、粘性付与剤（メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハッカ油、トウガラシエキス、ノニル酸ワニリルアミド、クロタミトン、エイゾン[®]、炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート等）を配合してもよい。

【0032】 リニメント剤の上記製造例（処方例）は単なる一例であり、当然公知のリニメント剤の製造法によっても、本発明のリニメント剤を得ることができる。例えば、公知のリニメント剤の薬効成分をケトプロフェン等の前記非ステロイド系消炎鎮痛剤に置換し、これに分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー、および没食子酸アルキルエステルを配合することにより、本発明のリニメント剤が得られる。

【0033】 以上、剤形ごとに、本発明の外用経皮製剤の好適な実施形態について説明したが、剤形や製造例（処方例）は上述のものに限定されるわけではない。

い。また、製剤中の成分の配合順序も特に限定されるものではない。例えば、公知の点眼剤やエアゾール剤において、薬効成分を前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～1.0重量部に置換し、さらに前記没食子酸アルキルエステル 0.01～0.2重量部および前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～1.0重量部を配合することにより、本発明の点眼剤やエアゾール剤が得られる。

【0034】 また、本発明の外用経皮製剤においては、前述の製造例（処方例）に示した成分に加えて、さらに抗酸化剤および／または紫外線吸収剤が配合されていてもよい。このような抗酸化剤としては、トコフェロールおよびこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸等が好ましい。また、紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が好ましい。このような抗酸化剤、紫外線吸収剤のそれぞれの配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として 0～1.0重量%であることが好ましく、0～5重量%であることがより好ましい。

【0035】 次に、本発明の IL-1 α 生成抑制剤の好適な実施形態について説明する。

【0036】 本発明の IL-1 α 生成抑制剤に用いられるラジカルスカベンジャーとしては、分岐鎖状低級アルキル基（tert-ブチル基、イソプロピル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、イソヘキシル基等）を有するフェノール誘導体であるラジカルスカベンジャー（遊離基捕獲剤）が挙げられ、中でも tert-ブチルヒドロキシアニソール（2-tert-ブチル-4-オキシアニソール、BHA）、ジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン（2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール、BHT）、チモール（6-イソプロピル-m-クレゾール）が好ましい。このようなラジカルスカベンジャーは、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0037】 本発明の IL-1 α 生成抑制剤に用いられる没食子酸アルキルエステルとしては、没食子酸と低級アルコールとのエステル（没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸ブチル等）が挙げられ、中でも没食子酸プロピルが好ましい。このような没食子酸アルキルエステルは、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0038】 本発明の IL-1 α 生成抑制剤においては、上記ラジカルスカベンジャーと上記没食子酸アルキルエステルは、いずれかを単独で用いても、両者を組み合わせて用いてもよい。

【0039】 本発明の IL-1 α 生成抑制剤が、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤の成分として用いられる場合には、非ステロイド系消炎鎮痛剤による光線過敏症を抑制することが目的となるので、光毒性低減作用が十分に発揮されるような実施形態が好ましい。つまり、前述の、非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを含有する外用経皮製剤の実施形態が、この場合にも好適となる。

（実施例）

【0040】 以下、実施例および比較例に基づいて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。また、以下の実施例および比較例において、特に断らない限り「%」は「重量%」を意味する。

（実施例1～3）：in vitro 光毒性試験

【0041】 以下の実験を、“Guidelines for basic biological tests of medical materials and devices”, partVII “Hemolysis Test”に準拠して行った。すなわち、まず、表1（実施例1）、表2（実施例2）および表3（実施例3）に示す各試験物質 {tert-ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、チモール、没食子酸プロピル} およびケトプロフェンをそれぞれ、表に示す濃度の20倍（ケトプロフェン

5 については 1 0 0 0 μ g / mL ）になるように N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解した。そして、これらの溶液をさらにリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で 5 倍に希釈した後、等量ずつの各試験物質溶液とケトプロフェン溶液とを混合した。また、コントロールとして、ケトプロフェンのみを 1 0 0 0 μ g / mL ）になるように DMF に溶解し、さらに PBS で 10 倍に希釈した溶液を調製した。これらの溶液を 24 穴マルチウェルプレートに 1 mL ずつ分取した後、5 mL あたり 40 μ L のヘパリン加ウサギ静脉血（全血）を添加した PBS 1 mL ずつを加えて反応液とした。

10 【0042】 次に、反応液を入れたプレートの蓋を外した状態とし、37°C に設定したインキュベータ内で、2 本の紫外線ランプ (FL15BLB, Sankyo Denki) を装着した紫外線照射機 (UVP Lamp Fixture, UVP) を用いて、7.5 J / cm² の UVA (波長 320 ~ 400 nm の紫外線) を反応液に照射した (薬剤性光線過敏症の発現には UVA が関与する)。紫外線照射の際、光源と反応液の間に厚さ 3 mm のガラス板を置いて波長 320 nm 以下の紫外線をカットした。保温時間は、照射時間を含め 60 分間とした。反応終了後遠心し、得られた上清 100 μ L (N = 3) を 96 穴アッセイプレートに取り、540 nm の吸光度 (Abs₅₄₀) を測定して溶血の指標とした。表 1 ~ 3 に示す各試験物質がケトプロフェンによる光溶血反応に及ぼす影響は、Abs₅₄₀ を用いて算出したコントロール群に対する溶血阻害率 (%) で評価した。得られた結果を表 1 ~ 3 に示す。

15 20 (表 1)

μ g/mL		BHA				
		0	0.125	0.25	0.5	1
没食子酸 プロピル	0	0.0	7.9	17.5	69.6	94.3
	0.5	25.5	51.1	74.2	90.7	95.0
	1	66.0	86.4	89.7	93.9	96.9
	2	88.9	90.5	93.1	95.1	98.6

(表 2)

$\mu\text{g/mL}$		BHT				
		0	0.125	0.25	0.5	1
没食子酸 プロピル	0	0.0	-3.7	9.6	49.6	88.9
	0.5	3.6	38.1	88.6	91.6	96.1
	1	45.4	86.9	91.2	95.9	98.5
	2	91.2	92.6	96.3	96.8	98.9

(表 3)

$\mu\text{g/mL}$		チモール			
		0	0.5	1	2
没食子酸 プロピル	0	0.0	10.8	41.1	70.7
	0.5	2.1	61.4	76.0	91.0
	1	63.8	91.4	91.5	95.8
	2	88.0	95.8	94.7	97.5

【0043】 表1～3に示した結果から明らかな通り、薬効成分としてケトプロフェンを含有する外用経皮製剤において、没食子酸アルキルエステルと、BHA、BHTまたはチモールとを組み合わせて配合すると、それらの相乗的な作用によって光毒性が顕著に低減することが確認された。

(実施例4～5および比較例1～4) : *in vivo* 光線過敏症試験

【0044】 以下の実験を、Gerberick らの方法 (Food Chem. Toxicol., 27, 813 - 819 (1989)) を参考にし、一部改良して行った。すなわち、まず、エタノールを用いて、表4～5に示す試験物質 {tert-ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、没食子酸プロピル} および2%ケトプロフェンの混合溶液を調製した。また、コントロールとして、エタノールで調製した2%ケトプロフェン溶液を用意した。

【0045】 次に、調製した各溶液 20 μL ($N=8$) をBalb/cマウス (雌性、9～11週齢) の耳介に塗布した後、40 J/cm^2 のUVAを照射した。UVA照射後24時間経過した時点で、マウスの耳厚を測定し、試験開始前の耳

厚からの増加分を算出した。表 4～5 に示す各試験物質がケトプロフェンによる光線過敏症を抑制する程度は、各試験物質がケトプロフェンによる耳厚増加をどの程度抑制したかを示すケトプロフェン群（コントロール）に対する耳浮腫抑制率（%）で評価した。得られた結果を表 4～5 に示す。なお、これらの表において、「PG」とは没食子酸プロビルを意味する。

(表 4)

	比較例1	比較例2	実施例4
試験物質	1.0%BHT	0.2%PG	1.0%BHT+0.2%PG
耳浮腫抑制率(%)	16%	21%	89%

(表 5)

	比較例3	比較例4	実施例5
試験物質	0.5%BHA	0.2%PG	0.5%BHA+0.2%PG
耳浮腫抑制率(%)	24%	19%	84%

【0046】 表 4～5 に示した結果から明らかな通り、薬効成分としてケトプロフェンを含有する外用経皮製剤において、没食子酸アルキルエステルと、BHA または BHT とを組み合わせて配合すると、それらの相乗的な作用によって光線過敏症が顕著に抑制されることが確認された。

(実施例 6)

【0047】 HPV16 固定化ヒト成人ケラチノサイト細胞（KERT_r）KEK001 (ATCC 社 (Rockville, MD)) の入った培養液 (EpiLifeTM Serum Free Medium E0151) (Cascade Biologics, Inc) に 7.5 μM のケトプロフェンと種々の濃度の没食子酸プロビルとの混合溶液を加え、5 % 二酸化炭素／95 % 空気中、37 °C で 2 時間インキュベートした後、6～8 J/cm² の UVA を照射した。UVA 照射後 24 時間経過した時点で、培養液上清中の I L-1 α の濃度を ELISA キット (R&D Systems, Inc) で評価した。コントロールとしては、7.5 μM のケトプロフェンのみの溶液を加えて、5 % 二酸化炭素／95 % 空気中、3

7°Cで2時間インキュベートしたが、その後UVAを照射しなかった上記培養液を用いた。

【0048】 図1は、混合溶液中の没食子酸プロピルの濃度と培養液上清中のIL-1 α の濃度との関係を示すグラフであり、没食子酸プロピルの濃度が増大すると、IL-1 α の濃度が減少することを示している。図1に示される実験結果より、UVA照射下においても、没食子酸プロピルがIL-1 α の生成を抑制することが判明した。また、そのような没食子酸プロピルのIL-1 α 生成抑制作用が、強いUVAの照射下にあっても十分に発現することが判明した。

(実施例7)

【0049】 没食子酸プロピルの代わりにジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン(BHT)を用いて、実施例6と同様の実験を行った。

【0050】 図2は、混合溶液中のBHTの濃度と培養液上清中のIL-1 α の濃度との関係を示すグラフであり、BHTの濃度が増大すると、IL-1 α の濃度が減少することを示している。図2に示される実験結果より、UVA照射下においても、BHTがIL-1 α の生成を抑制することが判明した。また、そのようなBHTのIL-1 α 生成抑制作用が、強いUVAの照射下にあっても十分に発現することが判明した。

産業上の利用可能性

【0051】 以上説明した通り、本発明によれば、光線過敏症を発現する可能性のある薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、光線過敏症をより確実に防止しつつ消炎鎮痛作用を発揮することが可能となる。また、IL-1 α 生成抑制作用を介して皮膚炎を抑制することも可能となる。

請求の範囲

1. 非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを含有する外用経皮製剤。

5 2. 前記フェノール性ラジカルスカベンジャーが *tert*-ブチルヒドロキシアニソール、ジ-*tert*-ブチルヒドロキシトルエンおよびチモールからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項1に記載の外用経皮製剤。

3. 前記没食子酸アルキルエステルが没食子酸と低級アルコールとのエステルである、請求項1または2に記載の外用経皮製剤。

10 4. 前記非ステロイド系消炎鎮痛剤がケトプロフェン、チアプロフェン、スプロフェン、トルメチソル、カルプロフェン、ベノキサプロフェン、ピロキシカム、ベンジダミン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジフルニサールおよびアザプロバゾンからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項1～3のいずれか一項に記載の外用経皮製剤。

15 5. 分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー、および/または没食子酸アルキルエステルからなるインターロイキン-1 α 生成抑制剤。

6. 前記フェノール性ラジカルスカベンジャーが *tert*-ブチルヒドロキシアニソール、ジ-*tert*-ブチルヒドロキシトルエンおよびチモールからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項5に記載のインターロイキン-1 α 生成抑制剤。

20 7. 前記没食子酸アルキルエステルが没食子酸と低級アルコールとのエステルである、請求項5または6に記載のインターロイキン-1 α 生成抑制剤。

8. 非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤の成分として用いられる、請求項5～7のいずれか一項に記載のインターロイキン-1 α 生成抑制剤。

25 9. 前記非ステロイド系消炎鎮痛剤がケトプロフェン、チアプロフェン、スプロ

ロフェン、トルメチン、カルプロフェン、ベノキサブロフェン、ピロキシカム、ベンジダミン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジフルニサールおよびアザプロバゾンからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項8に記載のインターロイキン-1 α 生成抑制剤。

5 10. 請求項5～9のいずれか一項に記載のインターロイキン-1 α 生成抑制剤と、非ステロイド系消炎鎮痛剤とを含有する外用経皮製剤。

11. 前記非ステロイド系消炎鎮痛剤がケトプロフェン、チアプロフェン、スプロフェン、トルメチン、カルプロフェン、ベノキサブロフェン、ピロキシカム、ベンジダミン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジフルニサールおよびアザプロバゾンからなる群より選択される少なくとも一つである、請求項10に記載の外用経皮製剤。

12. インターロイキン-1 α の生成を抑制するための、下記の物質(a)および/または物質(b)の使用。

(a) 分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー

15 (b) 没食子酸アルキルエステル

13. 非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤の成分としての、下記の物質(a)および/または物質(b)の使用。

(a) 分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー

(b) 没食子酸アルキルエステル

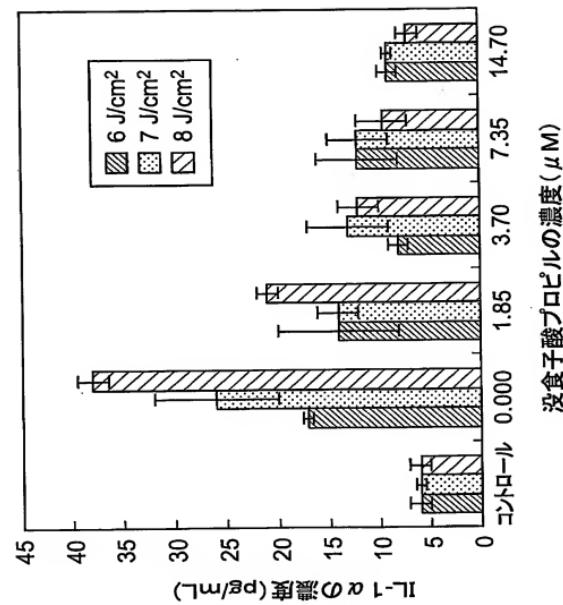
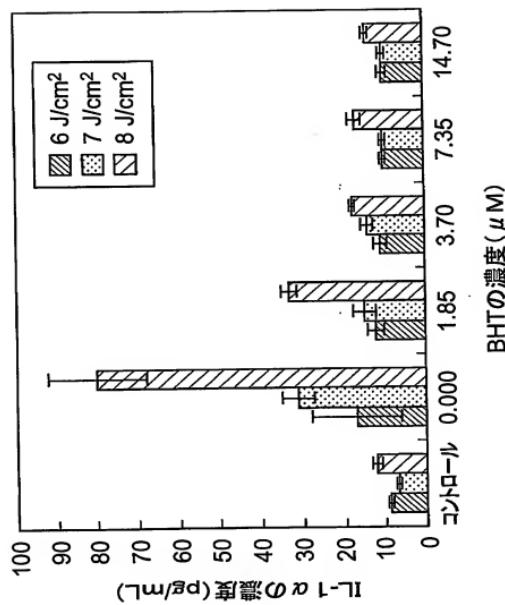


図1

図2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/10, 45/00, 47/14, 31/05, 31/192, 31/196, 31/235, 31/381, 31/40, 31/403, 31/416, 31/423, 31/53, 31/5415, A61P17/00, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/10, 45/00, 47/14, 31/05, 31/192, 31/196, 31/235, 31/381, 31/40, 31/403, 31/416, 31/423, 31/53, 31/5415, A61P17/00, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN) , CAPLUS (STN) , EMBASE (STN) , MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-169658 A (Pola Chemical Industries Inc.), 30 June, 1997 (30.06.97), Particularly, Par. Nos. [0002] to [0003], [0009] (Family: none)	1-4,10,11,13
Y	JP 2002-104922 A (Beiersdorf AG.), 10 April, 2002 (10.04.02), Particularly, Par. Nos. [0010] to [0028] & EP 1174109 A2 & US 2002/045596 A1	1-4,10,11,13
Y	EP 1146111 A1 (THE PROCTER&GAMBLE CO.), 17 October, 2001 (17.10.01), Particularly, Par. No. [0108] & WO 2001/079409 A1 & US 2003/0083222 A1	1-4,10,11,13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 August, 2004 (24.08.04)

Date of mailing of the international search report
14 September, 2004 (14.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/007403

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/102376 A1 (PHARMACIA CORP.), 27 December, 2002 (27.12.02), Particularly, page 18, lines 8 to 20 & AU 2002/254609 A1	1-4,10,11,13
Y	PEURTAS-MEJIA M., HILLEBRAND S., STASHENKO E., WINTERHALTER P., <i>in vitro</i> radical scavenging activity of essential oils from Columbian plants and fractions from oregano (<i>Origanum vulgare L.</i>) essential oil, FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL, 2002, Vol.17, No.5, pages 380 to 384, all references, particularly, page 384, table 2	1-4,10,11,13
Y	JIMENEZ J., NAVARRO M.C., NOCTILLA M.P., MARTIN A., MARTINEZ A., <i>Thymus zygis</i> Oil: Its Effects on CCL4-Induced Hepatotoxicity and Free Radical Scavenger Activity, <i>Journal of Essential Oil Research</i> , 1993, Vol.5, No.2, pages 153 to 158, all references, particularly, page 157, table 3	1-4,10,11,13
Y	JP 8-283150 A (Kao Corp.), 29 October, 1996 (29.10.96), All references (Family: none)	5-9
P, Y	RIUZ J., PEREZ C., POUPLANA R., QSAR Study of Dual Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Inhibitors 2,6-di- <i>tert</i> -Butylphenol Derivatives, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , September, 2003, Vol.11, No.19, pages 4207 to 4216, all references, particularly, page 4209, table 1; page 4210, table 2	5-9
Y	AZUMA Y., OZASA N., UEDA Y., TAKAGI N., pharmacological Studies on the Anti-inflammatory Action of Phenolic Compounds, <i>Journal of Dental Research</i> , 1986, Vol.65, No.1, pages 53 to 56, all references, particularly, page 54, Fig. 1, table 1	5-9
Y	Supervised by Kazutomo IMAHORI, Tamio YAMAKAWA, Seikagaku Jiten 3rd edition, Tokyo Kagaku Dojin, 1998, page 233	5-9
A	JP 2001-106686 A (Pfizer Products Inc.), 17 April, 2001 (17.04.01), Particularly, Par. Nos. [0009] to [0010] & EP 1081144 A2 & US 6239285 B1	5-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/007403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/10, 45/00, 47/14, 31/05, 31/192, 31/196, 31/235,
31/381, 31/40, 31/403, 31/416, 31/423, 31/53, 31/5415,
A61P17/00, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/10, 45/00, 47/14, 31/05, 31/192, 31/196, 31/235,
31/381, 31/40, 31/403, 31/416, 31/423, 31/53, 31/5415,
A61P17/00, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-169658 A (Pola Chemical Industries Inc.), 30 June, 1997 (30.06.97), Particularly, Par. Nos. [0002] to [0003], [0009] (Family: none)	1-4,10,11,13
Y	JP 2002-104922 A (Beiersdorf AG.), 10 April, 2002 (10.04.02), Particularly, Par. Nos. [0010] to [0028] & EP 1174109 A2 & US 2002/045596 A1	1-4,10,11,13
Y	EP 1146111 A1 (THE PROCTER&GAMBLE CO.), 17 October, 2001 (17.10.01), Particularly, Par. No. [0108] & WO 2001/079409 A1 & US 2003/0083222 A1	1-4,10,11,13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 August, 2004 (24.08.04)Date of mailing of the international search report
14 September, 2004 (14.09.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/007403

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/102376 A1 (PHARMACIA CORP.), 27 December, 2002 (27.12.02), Particularly, page 18, lines 8 to 20 & AU 2002/254609 A1	1-4,10,11,13
Y	PEURTAS-MEJIA M., HILLEBRAND S., STASHENKO E., WINTERHALTER P., in vitro radical scavenging activity of essential oils from Columbian plants and fractions from oregano (<i>Origanum vulgare L.</i>) essential oil, FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL, 2002, Vol.17, No.5, pages 380 to 384, all references, particularly, page 384, table 2	1-4,10,11,13
Y	JIMENEZ J., NAVARRO M.C., NOCTILIA M.P., MARTIN A., MARTINEZ A., Thymus zygis Oil: Its Effects on CCL4-Induced Hepatotoxicity and Free Radical Scavenger Activity, Journal of Essential Oil Research, 1993, Vol.5, No.2, pages 153 to 158, all references, particularly, page 157, table 3	1-4,10,11,13
Y	JP 8-283150 A (Kao Corp.), 29 October, 1996 (29.10.96), All references (Family: none)	5-9
P, Y	RUIZ J., PEREZ C., POUPLANA R., QSAR Study of Dual Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Inhibitors 2,6-di-tert-Butylphenol Derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, September, 2003, Vol.11, No.19, pages 4207 to 4216, all references, particularly, page 4209, table 1; page 4210, table 2	5-9
Y	AZUMA Y., OZASA N., UEDA Y., TAKAGI N., Pharmacological Studies on the Anti-inflammatory Action of Phenolic Compounds, Journal of Dental Research, 1986, Vol.65, No.1, pages 53 to 56, all references, particularly, page 54, Fig. 1, table 1	5-9
Y	Supervised by Kazutomo IMAHORI, Tamio YAMAKAWA, Seikagaku Jiten 3rd edition, Tokyo Kagaku Dojin, 1998, page 233	5-9
A	JP 2001-106686 A (Pfizer Products Inc.), 17 April, 2001 (17.04.01), Particularly, Par. Nos. [0009] to [0010] & EP 1081144 A2 & US 6239285 B1	5-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/007403

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-104636 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 April, 1996 (23.04.96), All references (Family: none)	1-11,13
A	JP 7-304670 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 November, 1995 (21.11.95), All references, particularly, Par. Nos. [0038] to [0040], example 3 & EP 672414 A2 & US 5856345 A	1-11,13
A	WO 2002/007698 A1 (BASF ANTIENGESELLSCHAFT), 31 January, 2002 (31.01.02), Particularly, page 1, lines 14 to 29 & EP 1307179 A2	1-11,13
A	JP 2002-128701 A (Sankyo Co., Ltd.), 09 May, 2002 (09.05.02), Particularly, Claims; examples 8 to 13 (Family: none)	10-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2004/007403**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 12 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. C17 A61K47/10, 45/00, 47/14, 31/05, 31/192, 31/196, 31/235, 31/381, 31/40, 31/403, 31/416, 31/423, 31/53, 31/5415, A61P17/00, 29/00

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. C17 A61K47/10, 45/00, 47/14, 31/05, 31/192, 31/196, 31/235, 31/381, 31/40, 31/403, 31/416, 31/423, 31/53, 31/5415, A61P17/00, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-169658 A (ボーラ化成株式会社) 1997. 06. 30 特に、[0002]-[0003]、[0009]などを参照。 (ファミリーなし)	1-4, 10, 11, 13
Y	JP 2002-104922 A (バイヤースドルフ・アクチエンゲゼルシャフト) 2002. 04. 10 特に、[0010]-[0028]などを参照。 & EP 1174109 A2 & US 2002/045596 A1	1-4, 10, 11, 13
Y	EP 1146111 A1 (THE PROCTER&GAMBLE COMPANY) 2001. 10. 17	1-4, 10, 11, 13

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を離立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 24. 08. 2004	国際調査報告の発送日 14. 9. 2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 福井 美穂 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
	特に、[0108]などを参照。 & WO 2001/079409 A1 & US 2003/0083222 A1	
Y	WO 2002/102376 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 2002. 12. 27 特に、第18頁第8行～第18頁第20行などを参照。 & AU 2002/254609 A1	1-4, 10, 11, 13
Y	PEURTAS-MEJIA M, HILLEBRAND S, STASHENKO E, WINTERH ALTER P. In vitro radical scavenging activity of essential oils from Columbian plant s and fractions from oregano (Origanum vulgare L.) essential oil, FLAV OUR AND FRAGRANCE JOURNAL, 2002, Vol.17, Number 5, page 38 0-384. 全文献、特に、第384頁の表2などを参照。	1-4, 10, 11, 13
Y	JIMENEZ J, NAVARRO M C, NOCILLA M P, MARTIN A, MARTI NEZ A. Thymus zygis Oil: Its Effects on CCL4-Induced Hepatotoxicity and Free Radical Scavenger Activity, Journal of Essential Oil Research, 1993, Vol. 5, Number 2, page 153-158. 全文献、特に、第157頁の表3などを参照。	1-4, 10, 11, 13
Y	JP 8-283150 A (花王株式会社) 1996. 10. 29 全文献を参照。 (ファミリーなし)	5-9
Y	RUIZ J, PEREZ C, POUPLANA R. QSAR Study of Dual Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Inhibitors 2,6-di-tert-Butylphenol Derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, September 2003, Vol.11, Number 19, page 4207-4216. 全文献、特に、第4209頁の表1、第4210頁の表2などを参照。	5-9
Y	AZUMA Y, OZASA N, UEDA Y, TAKAGI N. Pharmacological Studies on the Anti-inflammatory Action of Phenolic Co mpounds, Journal of Dental Research, 1986, Vol.65, Number 1, page 53- 56. 全文献、特に、第54頁の図1、表1などを参照。	5-9
Y	今堀和友、山川民夫 監、生化学辞典 第3版、株式会社 東京 化学同人、1998、p. 233	5-9
A	JP 2001-106686 A (ファイザー プロダクツ インク 2001. 04. 17 特に、[0009]～[0010]などを参照。	5-9

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
	& EP 1081144 A2 US 6239285 B1	
A	JP 8-104636 A (千寿製薬株式会社) 1996.04.23 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 13
A	JP 7-304670 A (千寿製薬株式会社) 1995.11.21 全文献、特に、[0038]~[0040]の実施例3などを参照。 & EP 672414 A2 & US 5856345 A	1-11, 13
A	WO 2002/007698 A1 (BASF ANTIENGESELLSCHAFT) 2002.01.31 特に、第1頁第14行~第1頁第29行などを参照。 & EP 1307179 A2	1-11, 13
A	JP 2002-128701 A (三共株式会社) 2002.05.09 特に、特許請求の範囲、実施例8~13などを参照。 (ファミリーなし)	10-11

第二欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 12 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)及びPCT規則39.1(iii)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第三欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。